

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### NEBIVOLOL ACTAVIS НЕБИВОЛОЛ АКТАВИС

#### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NEBIVOLOL ACTAVIS

#### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка: Nebivolol 5 mg (като Nebivolol hydrochloride 5.45 mg)

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1. Показания

- Артериална хипертония.
- Хронична сърдечна недостатъчност (II-IV функционален клас по NYHA), като допълнение към стандартната терапия (АСЕ инхибитор, диуретик, АТ II антагонист и/или дигиталисов гликозид)

##### 4.2. Дозировка и начин на употреба

По лекарско предписание! Приема се перорално, по-едно и също време на деня, с достатъчно количество течност, независимо от приема на храна.

##### Артериална хипертония

Дозира се по една таблетка на ден (5 mg). Антихипертензивният ефект се проявява след 1-2 седмици от началото на лечението. Оптимален ефект се постига след около 4 седмици.

##### *Приложение при пациенти с бъбречна недостатъчност*

При пациенти с бъбречна недостатъчност, препоръчителната начална доза е 2.5 mg дневно. При необходимост дневната доза може да се увеличи до 5 mg.

##### *Приложение при пациенти с чернодробна недостатъчност*

Поради недостатъчно данни от приложение при пациенти с чернодробна дисфункция, лечението с Nebivolol Actavis е противопоказано при тази група пациенти.

##### *Приложение при пациенти в напреднала възраст (>65 години)*

Препоръчителната начална доза при пациенти над 65 годишна възраст е 2.5 mg дневно. При необходимост дневната доза може да се увеличи до 5 mg. Приложението на пациенти над 75 години изисква повишено внимание и близък медицински контрол.

##### Хронична сърдечна недостатъчност (II-IV функционален клас по NYHA)

Лечението трябва да започва с постепенно увеличаване на дозата в зависимост от поносимостта. Започва се с възможно най-ниската дневна доза от 2.5 mg и се увеличава през 14 дни с по 2.5 mg до достигане на доза от 10 mg дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ № 0760 / 09.10.04
Одобрено: 5/25.09.07



Максималната препоръчителна доза е 10 mg дневно.

Предвид възможността от рязко понижаване на артериалното налягане (главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност NYHA  $\geq$  III и/или с високодозова диуретична терапия) при приложение на първата доза или при повишаване на дозата, тези пациенти трябва да бъдат под пряк медицински контрол в продължение на около 2 часа след приема на лекарствения продукт.

#### *Деца и юноши*

Този продукт не се препоръчва за деца и юноши под 18 години. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

### **4.3. Противопоказания**

Nebivolol Actavis не трябва да се използва в следните случаи:

- Свръхчувствителност към лекарственото или към някое от помощните вещества;
- Чернодробна недостатъчност;
- Кардиогенен шок;
- Недобре компенсирана сърдечна недостатъчност;
- Синдром на болния синусов възел (SS-синдром) или синуатриален (SA) блок;
- AV-блок II-ра и III-та степен;
- Изразена брадикардия (сърдечна честота <50 удара/минута);
- Хипотония (систолично артериално налягане < 90 mmHg);
- Анамнеза за бронхоспазъм или бронхиална астма;
- Тежки нарушения в периферното кръвообращение;
- Нелекуван феохромоцитом;
- Метаболитна ацидоза;
- Бременност и кърмене;
- Деца.

### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба**

#### *Анестезия*

Ако не бъде преустановена, бета-блокадата намалява риска от появата на аритмии по време въвеждане в анестезия и интубиране. Когато бета-блокери се прекъсват при подготовка за оперативна намеса, приложението им трябва да се преустанови поне 24 часа преди това.

Ако при анестезията, провеждана на фона на приложение на бета-блокери, ще бъдат използвани някои кардиодепресивни анестетици, като циклопропан, етер или трихлоретилен, се изисква особено внимание, поради опасността от потискане на миокардния контрактилитет.

#### *Сърдечно-съдова система*

Бета-блокери не се използват при пациенти с нелекувана или недобре компенсирана застойна сърдечна недостатъчност.

При пациенти с исхемична болест на сърцето, приложението на бета-блокери се преустановява постепенно, в продължение на 1-2 седмици. При необходимост в този период се започва заместителна терапия, за да се избегне обостряне на стенокардната симптоматика.

Бета-блокери могат да предизвикат брадикардия. Поради това при понижаване на сърдечната честота под 50-55 удара/минута, дозата трябва да се намали.  
Бета-блокери трябва да се използват внимателно при:



- Пациенти с нарушена периферно съдова циркулация (болест или синдром на Raynaud, клаудикацио интермитенс), поради възможност от влошаване на симптоматиката;
- При пациенти с AV блок I-ва степен, поради възможност за допълнително потискане на проводимостта;
- При пациенти с вариантна ангина (ангина на Prinzmetal), тъй като при тях се наблюдава коронарен вазоспазъм, медиран от алфарецепторите, които не са блокирани. Бета-блокери могат да увеличат честотата и продължителността на ангинозните пристъпи при тези пациенти.

#### *Метаболизъм/Ендокринна система*

Nebivolol не повлиява нивата на кръвната глюкоза при пациенти със захарен диабет. Необходимо е повишено внимание при диабетици, тъй като nebivolol може да маскира някои от симптомите на настъпваща хипогликемия (тахикардия, палпитации).

Приложението на бета-блокери може да маскира симптоматичната тахикардия при пациенти с хипертиреозидизъм. Внезапното прекъсване на лечението може да засили тази симптоматика.

#### *Дихателна система*

Бета-блокери трябва да се прилагат предпазливо при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест, тъй като могат да провокират или засилят наличния бронхоспазъм.

#### *Други*

Приложението на бета-блокери при пациенти с анамнеза за псориазис трябва да става само след внимателна преценка.

Бета-блокери могат да засилят чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

## **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

### ***Фармакодинамични взаимодействия***

#### ***Комбинации, които не се препоръчват***

*Антиаритмични лекарствени продукти от клас I (quinidine, hydroquinidine, sibenzoline, flecainide, disopyramide, lidocaine, mexiletine, propafenone)*, тъй като може да настъпи потенциране на ефекта им върху предсърдо-камерната проводимост и повишаване на отрицателния инотропен ефект.

*Калциеви антагонисти от верапамил или дилтиаземов тип*, поради негативния им ефект върху контрактилитета и атрио-вентрикуларната проводимост. При лечение с nebivolol е противопоказно интравенозното приложение на верапамил, поради опасност от екстремна хипотония и AV блок.

*Антихипертензивни продукти с централно действие (clonidine, guanfacin, moxonidine, methyl dopa, rilmenidine)*: едновременното им приложение може да влоши сърдечната недостатъчност чрез централно потискане на симпатиковия тонус (понижаване на сърдечната честота и сърдечния дебит, вазодилатация). При внезапно прекъсване на продължително лечение с тези продукти, особено ако това става преди спиране на приложението на бета-блокери, съществува риск от развитието на "rebound хипертония".



Комбинации, които трябва да се използват с повишено внимание

*Клас III антиаритмични лекарствени продукти (amiodaron).* потенциране на ефектите им върху предсърдно-камерната проводимост.

*Анестетици:* едновременното приложение на бета-блокери и анестетици може да намали рефлекторната тахикардия и да повиши риска от хипотония. Основно правило е да се избягва внезапно прекъсване на приложението на бета-блокера. Анестезиологът трябва да бъде информиран, ако пациентът приема nebivolol.

*Инсулин и перорални антидиабетни средства.* въпреки, че nebivolol не повлиява нивата на кръвната глюкоза, той може да маскира някои от симптомите на настъпваща хипогликемия (палпитации, тахикардия).

Комбинации, които трябва да се имат в предвид

*Дигиталисови гликозиди:* едновременното приложение на дигиталисови продукти и бета-блокери може да увеличи атрио-вентрикуларното време на провеждане.

*Калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип (amlidopine, felodipine, lacidipine, nifedipine, nicardipine, nitodipine, nitrendipine):* едновременното им приложение може да повиши риска от хипотония, като не може да се изключи и влошаване на помпената функция на сърцето при пациенти със сърдечна недостатъчност.

*Антипсихотични, антидепресанти (трициклични, барбитурати, фенотиазини):* възможност за усилване на хипотензивния ефект на бета-блокерите.

*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПС):* не оказват ефект върху понижаващия кръвното налягане ефект на nebivolol.

*Симпатикомиметични лекарствени продукти:* могат да противодействат на ефектите на бета-адренергичните антагонисти. Бета-блокерите могат да доведат до безпрепятствена алфа-адренергична активност на симпатикомиметиците с едновременна алфа- и бета-адренергична активност (опасност от хипертония, тежка брадикардия и сърдечен блок).

**Фармакокинетични взаимодействия**

Тъй като в метаболизирането на nebivolol участва ензимната система P450 и в частност изоензима CYP2D6, едновременното приложение на субстанции инхибиращи този ензим (paroxetine, fluoxetine, thioridazine, quinidine) може да доведе до повишаване на плазмените нива на nebivolol, което е свързано с повишен риск от развитие на ексцесивна брадикардия и поява на нежелани реакции.

Едновременното приложение на циметидин повишава плазмените нива на nebivolol, без да променя клиничния ефект. Приложението на ранитидин не променя фармакокинетиката на nebivolol. Те могат да се употребяват заедно, като nebivolol се приема по време на хранене, а ранитидин между две хранения.

Едновременното приложение на nebivolol и никардипин води до леко повишаване на плазмените нива и на двата лекарствени продукта, без да се повлиява клиничният им ефект. Едновременното приложение на алкохол, фуроземид или хидрохлоротиазид не променя фармакокинетиката на nebivolol. Nebivolol не повлиява фармакокинетиката и фармакодинамиката на варфарин.

**4.6. Бременност и кърмене**

*Бременност:*

Бета-блокерите намаляват перфузията на плацентата, което може да доведе до интраутеринна смърт на плода, аборт или преждевременно раждане. Освен това е възможно да се проявят и нежелани реакции като хипогликемия и брадикардия по



време на феталното и неонатално развитие. Налице е повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения в неонаталния и постнаталния период. Поради това Nebivolol Actavis е противопоказан по време на бременност.

#### *Употреба по време на кърмене*

Опитите с животни са показали, че nebivolol се излъчва в кърмата. Тъй като не е известно дали nebivolol се екскретира в майчиното мляко, приложението на Nebivolol Actavis по време на кърмене е противопоказно. Ако приложението му е наложително, трябва да се преустанови кърменето.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни, които да сочат, че nebivolol се отразява неблагоприятно при шофиране или работа с машини. Все пак трябва да се има предвид, че в редки случаи могат да се появят отпадналост, световъртеж и замаяност.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Повечето нежелани лекарствени реакции при приложение на nebivolol са с лека до умерена проява. Те са представени по системи и органи, като са подредени по честота (чести  $\geq 1\%$  -  $< 10\%$ ; нечести  $\geq 0.1\%$  -  $< 1\%$ ).

##### *Нарушения на нервната система*

Чести – главоболие, световъртеж, парестезии.

Нечести - кошмари

##### *Нарушения на очите*

Нечести – нарушено зрение

##### *Сърдечни нарушения*

Нечести – брадикардия, сърдечна недостатъчност, AV блок, хипотония, поява или влошаване на интермитентно клаудикацио.

##### *Съдови нарушения*

Нечести – поява или влошаване на интермитентно клаудикацио.

##### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Чести – диспнея.

Нечести - бронхоспазъм

##### *Стомашно-чревни нарушения*

Чести – констипация, гадене, диария.

Нечести – диспепсия, флатуленция, повръщане.

##### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Нечести – пруритус, еритематозен обрив.

##### *Нарушения на възпроизводителната система*

Нечести – импотентност.

##### *Общи нарушения*

Чести – отпадналост, оток.

Нечести - депресия

Освен това при приложението на някои бета-блокери се наблюдават и следните нежелани лекарствени реакции: халюцинации, психози, обриваност, студени и цианотични крайници, феномен на Рейно, сухота в очите, кожно-кутанейна токсичност от пракололов тип.



## 4.9. Предозиране

### *Симптоми на предозиране*

Симптоми на предозиране с бета-блокери са брадикардия, хипотония, бронхоспазъм, остра сърдечна недостатъчност.

### *Симптоми на предозиране*

В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава непрекъснато в условията на интензивна терапия. Необходимо е да се контролират стойностите на кръвната захар. Резорбцията на евентуалното останало количество от медикамента в гастро-интестиналния тракт може да се предотврати чрез стомашен лаваж и приложение на активен въглен или лаксативни средства. При необходимост се провежда изкуствена белодробна вентилация. Брадикардията или силно изразените вагусови реакции се лекуват чрез приложение на атропин или метилатропин. При хипотония и шок се вливат плазма и плазмени заместители и при необходимост катехоламини. В екстремни случаи на брадикардия може да се наложи поставяне на временен пейсмейкър.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код - C07AB12

Nebivolol е рацемична смес от два енантиомера, SRRR-nebivolol (или d-nebivolol) и RSSS-nebivolol (или L-nebivolol). Nebivolol съчетава два фармакологични ефекта:

1. конкурентен и селективен бета-рецепторен антагонистичен ефект. Този ефект се дължи на SRRR-енантиомера (d-енантиомера);
2. проявява слабо вазодилатативно действие в резултат на взаимодействие със системата L-аргинин/азотен окис.

Еднократното и многократно приложение на nebivolol понижава сърдечната честота и кръвното налягане в покой и при усилие при нормотензивни индивиди и хипертензивни пациенти. Антихипертензивният ефект се запазва и при продължително лечение.

В терапевтични дози nebivolol е лишен от алфа-антагонистична активност.

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност (ФИ на лява камера  $\leq 35\%$ ), nebivolol подобрява левокамерната функция.

При лечение на хипертоници с nebivolol се понижава периферното системно съдово съпротивление. Благодарение на увеличаване на ударния обем, независимо от намаляване на сърдечната честота, се ограничават намалението на минутния сърдечен обем в покой и при движение.

При хипертоници nebivolol повишава NO-медиацията отговор на съдовете към ацетилхолин, който е понижен при пациенти с ендотелна дисфункция.

Изследвания върху животни показват, че nebivolol е лишен от вътрешна симпатикомиметична активност и че във фармакологични дози той няма мембранно-стабилизиращо действие.

При здрави индивиди nebivolol не оказва значително действие върху максималния физически капацитет и издръжливост.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

И двата енантиомера се абсорбират бързо след перорално приложение. Абсорбцията на nebivolol не се повлиява от храната. Той може да се приема с или без храна.

Nebivolol се подлага на екстензивен метаболизъм, отчасти в активни хидрокси метаболити. Nebivolol се метаболизира чрез алициклични и ароматно



хидроксилиране, N-деалкилизиране и глюкуронизиране; допълнително се образуват глюкурониди и хидрокси метаболити. Метаболизмът на neбиволол чрез ароматно дехидроксилиране е обект на CYP2D6 зависим оксидативен полиморфизъм. Бионаличността на neбиволол при перорално приложение е 12% при пациентите с бърз метаболизъм и почти пълна при пациентите с бавен метаболизъм. При пациентите с бавен метаболизъм, пиковите плазмени концентрации на непроменения neбиволол са около 23 пъти по-високи в сравнение с пациентите с бърз метаболизъм, отчетени в steady-state състояние и при едни и същи дози. Ако се имат предвид сумата от непромененото лекарство плюс активните метаболити, разликите в пиковите плазмени концентрации е около 1.3-1.4 пъти. Поради разликите в скоростта на метаболизиране, дозата neбиволол трябва винаги да се съобразява с индивидуалните изисквания на пациента, и в този смисъл при пациентите с бавен метаболизъм са необходими по-ниски дози.

При пациентите с бърз метаболизъм, времето на полуживот на енантиомерите на neбиволол е средно 10 часа. При пациентите с бавен метаболизъм, това време е 3-5 пъти по-дълго. При пациентите с бърз метаболизъм, плазмените нива на RSSS-енантиомера са малко по-високи от тези на SRRR-енантиомера. При пациентите с бавен метаболизъм тази разлика е малко по-голяма. При пациентите с бърз метаболизъм, времето на полуживот на хидроксиметаболитите на двата енантиомера е около 24 часа, а при пациентите с бавен метаболизъм е около 2 пъти по-дълго.

Плазмени нива в steady-state, при повечето пациенти (тези с бърз метаболизъм), се постига в рамките на 24 часа за neбиволол и за няколко дни за хидроксиметаболитите.

Плазмените концентрации са пропорционални на дозата в рамките на 1-30 mg. Фармакокинетиката на neбиволол не се повлиява от възрастта.

И двата енантиомера в плазмата се свързват главно с албумина. Свързването с плазмените протеини е 98.1% за SRRR-neбиволол и 97.9% за RSSS-neбиволол.

Една седмица след приложението, 38% от дозата се екскретира в урината и 48% във фецеса. Екскретираният непроменен neбиволол в урината е по-малко от 0.5% от приетата доза.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Неприложимо.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Silica colloidal anhydrous

Magnesium stearate

Croscarmellose sodium

Macrogol 6000

Lactose monohydrate

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

2 /две/ години от датата на производство.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Без специални условия на съхранение.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!



**6.5. Данни за опаковката**

По 10 таблетки в блистер от PVC/AL фолио. По 3 блистера в картонена кутия.

По 14 таблетки в блистер от PVC/AL фолио. По 2 блистера в картонена кутия.

По 28 таблетки в полиетиленова банка от HDPE.

По 30 таблетки в полиетиленова банка от HDPE.

**6.6. Препоръки при употреба**

Лекарственият продукт да не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

"Актавис" ЕАД,

Бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2

гр. София, България

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Август 2007 г.

